

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 34 12 727 A 1

51 Int. Cl. 4:  
C 07 D 221/28  
C 07 D 489/08  
A 61 K 31/485

21 Aktenzeichen: P 34 12 727.5  
22 Anmeldetag: 4. 4. 84  
43 Offenlegungstag: 17. 10. 85

Verdeneigentum

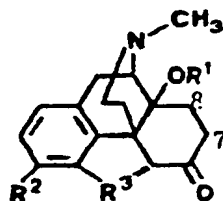
71 Anmelder:  
Schmidhammer, Helmut, Dr., Innsbruck, AT

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

74 Vertreter:  
Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dipl.-Ing.  
Dr.-Ing.; Stockmair, W., Dipl.-Ing. Dr.-Ing. Ae.E. Cal  
Tech; Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob,  
P., Dipl.-Ing.; Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Meister, W., Dipl.-Ing.; Hilgers, H., Dipl.-Ing.;  
Meyer-Plath, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000  
München

54 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one der allgemeinen Formel I,



(I)

DE 3412727 A1

worin R¹ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
R² Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und  
R³ Wasserstoff, Methoxy oder ein an das Kohlenstoffatom in  
5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist,  
und ihre Säureadditionssalze,  
mit der Maßgabe, daß,  
wenn R³ Wasserstoff ist, R² nicht Hydroxy oder Methoxy ist,  
und  
wenn R³ ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebunde-  
nes Sauerstoffatom ist, R² nicht Methoxy ist,  
sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen  
und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die er-  
findungsgemäßen Morphinane haben eine vorzügliche an-  
algetische Wirkung.

GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR & PARTNER

3412727

PATENTANWÄLTE  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

A. GRÜNECKER, DPL.-ING.  
DR. H. KINKELDEY, DPL.-ING.  
DR. W. STOCKMAIR, DPL.-ING. (CALTED)  
DR. K. SCHUMANN, DPL.-ING.  
P. H. JAKOB, DPL.-ING.  
DR. G. BEZOLD, DPL.-CHEM.  
W. MEISTER, DPL.-ING.  
H. HILGERS, DPL.-ING.  
DR. H. MEYER-PLATH, DPL.-ING.

Dr. Helmut Schmidhammer  
Unterbergerstr. 18  
A-6020 Innsbruck

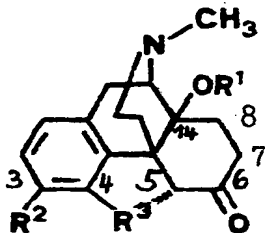
8000 MÜNCHEN 22  
MAXIMILIANSTRASSE 58

4. April 1984  
P 17 957-609/So

14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one,  
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie  
diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel

Patentansprüche

1. 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one der allgemeinen  
Formel I



(I)

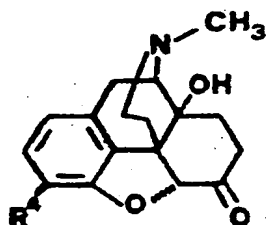
worin R<sup>1</sup> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und  
R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methoxy oder ein an das  
Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes  
Sauerstoffatom ist,

- 1 und ihre Säureadditionssalze,  
mit der Maßgabe, daß,  
wenn  $R^3$  Wasserstoff ist,  $R^2$  nicht Hydroxy oder Methoxy  
ist, und  
5 wenn  $R^3$  ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung ge-  
bundenes Sauerstoffatom ist,  $R^2$  nicht Methoxy  
ist.

10 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß  $R^1$  Methyl ist.

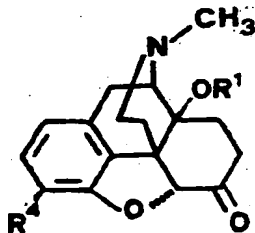
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach An-  
spruch 1 oder 2, dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß man entweder

15 a) 14-Hydroxy-N-methylmorphinan-6-on der allgemeinen  
Formel II



(II)

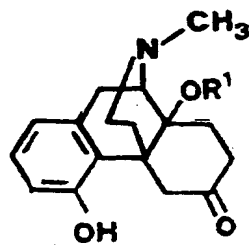
25 worin  $R^4$  Wasserstoff oder Benzyloxy ist, durch Verethe-  
rung und anschließende saure Hydrolyse in das  
14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der allge-  
meinen Formel III



(III)

35 worin  $R^1$  Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und  $R^4$

Wasserstoff oder Hydroxy (nach katalytischer Hydrierung der entsprechenden Benzyloxyverbindung) ist, überführt und gegebenenfalls das 14-Alkoxy-N-methyl-morphinan-6-on der allgemeinen Formel III, in der  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, durch Öffnen des Epoxyrings in das 4-Hydroxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel IV



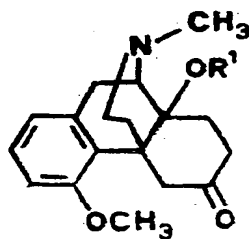
(IV)

überführt, und

gegebenenfalls das 4-Hydroxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel IV

entweder

- i) durch Methylierung in das 4-Methoxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel V



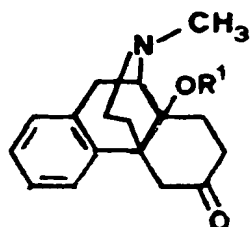
(V)

überführt oder

- ii) durch Bildung des entsprechenden 1-Phenyl-1H-tetrazolethers und anschließende hydrogenolytische Etherspaltung in das 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel VI

1

5



(VI)

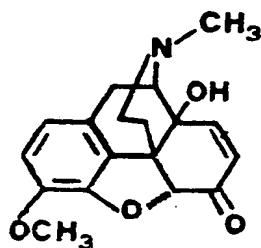
10

überführt

oder

- b) 7,8 Didehydro-3-Methoxy-14-hydroxy-N-methylmorphinan-6-on  
der Formel VII

15



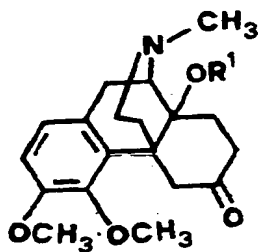
20

(VII)

25

durch Veretherung, Hydrierung der 7,8-Doppelbindung ,  
Spaltung der 4,5-Epoxybrücke und Methylierung in das  
3,4-Dimethoxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der  
Formel VIII

30



(VIII)

35

worin R<sup>1</sup> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist,  
überführt.

4. Arzneimittel, g e k e n n z e i c h n e t durch einen

04.04.04

5

3412727

1 Gehalt an mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1  
und üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5

10

15

20

25

30

35

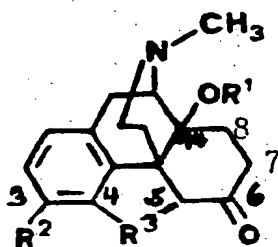
1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one  
der allgemeinen Formel I

5

10



(I)

worin R<sup>1</sup> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und  
15 R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methoxy oder ein an das  
Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes  
Sauerstoffatom ist,  
und ihre Säureadditionssalze,  
mit der Maßgabe, daß,

20 wenn R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, R<sup>2</sup> nicht Hydroxy oder Methoxy  
ist, und

wenn R<sup>3</sup> ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebunde-  
25 nes Sauerstoffatom ist, R<sup>2</sup> nicht Methoxy ist.

Die genannten Morphinan-6-one der allgemeinen Formel I  
sind neue Verbindungen mit wertvollen, analgetischen Ei-  
genschaften.

30

Es ist bereits aus H. Schmidhammer et al., Medicinal  
Research Reviews 3, 1-19 (1983) bekannt, daß Morphinan-6-  
one, die in 14-Stellung hydroxy-substituiert oder unsub-  
stituiert sind, als starke Analgetika wirken. In dieser  
35 Veröffentlichung wurden in 3- und/oder 4-Stellung substitu-  
ierte, 4,5-epoxy-substituierte oder am aromatischen Rest  
unsubstituierte Morphinan-6-one untersucht und beschrieben.  
Die US-PS 4 390 699 offenbart ebenfalls 14-Hydroxy-morphi-

1 nan-6-one.

Unter den 14-Alkoxy-morphinan-6-onen sind bisher am Aromaten in 3-Stellung monosubstituierte (US-PS 4 362 733),

5 4,5-epoxy-, 3-hydroxy-, 8-methyl-substituierte (US-PS 4 232 028) oder in 3- und 8-Stellung substituierte (DE-OS 3 004 170) Verbindungen bekannt.

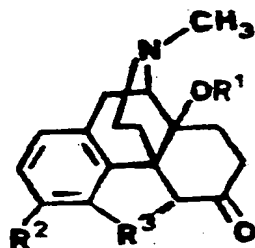
Morphinane werden hauptsächlich als Analgetika verwendet.

10 Da sie neben ihrer Wirksamkeit als Schmerzmittel auch Nebenwirkungen, wie Drogenabhängigkeit, Übelkeit usw. haben, besteht weiterhin ein Bedürfnis nach neuen, wirksameren Analgetika.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, neue Morphinane mit hoher analgetischer Wirkung zur Verfügung zu stellen, welche die Nachteile der bekannten Verbindungen nicht aufweisen.

20 Diese Aufgabe wird gelöst durch 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one der allgemeinen Formel I

25



(I)

30 worin R<sup>1</sup> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und  
R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methoxy oder ein an das  
Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes  
Sauerstoffatom ist,

35 und ihre Säureadditionssalze,  
mit der Maßgabe, daß,



1 wenn  $R^3$  Wasserstoff ist,  $R^2$  nicht Hydroxy oder Methoxy ist,

wenn  $R^3$  ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist,  $R^2$  nicht Methoxy ist.

5

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Morphinane eine außerordentlich hohe, die Wirkung bekannter Morphinane bei weitem übertreffende, analgetische Aktivität besitzen.

10

Die erfindungsgemäßen Morphinane ermöglichen deshalb eine geringere Dosierung zur Erzielung desselben analgetischen Effekts als die bisher bekannten Morphinane und verringern die Gefahr auftretender Nebenwirkungen, wie Drogenabhängig-

15 keit, Übelkeit usw.

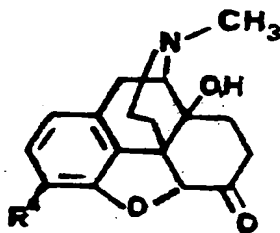
Unter den erfindungsgemäßen 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-onen sind die 14-Methoxy-N-methylmorphinan-6-one besonders bevorzugt.

20

Die erfindungsgemäßen 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one werden in an sich bekannter Weise nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

25 Ausgehend von 14-Hydroxy-N-methylmorphinan-6-on der allgemeinen Formel II,

30

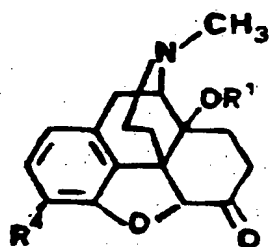


(II)

worin  $R^4$  Wasserstoff oder Benzyloxy ist, kann die Herstellung  
35 der Verbindung der allgemeinen Formel III,

1

5



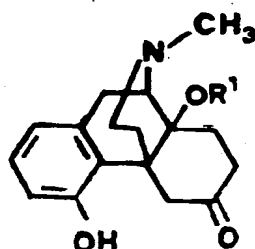
(III)

10 worin  $R^1$  Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und  $R^4$   
Wasserstoff oder Hydroxy ist, analog dem Verfahren nach  
der DE-OS 3 004 170 erfolgen. Dabei wird die Hydroxy-Grup-  
pe in 14-Stellung mit Hilfe von Dimethylsulfat, Diethylsul-  
fat oder Alkylhalogenid in Lösungsmitteln, wie Dimethyl-  
15 formamid oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer starken  
Base, wie Natriumhydrid, verethert. Eine anschließende  
saure Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren oder  
wäßrigen, organischen Säuren führt den in Position 6 ent-  
standenen entsprechenden Enolether in das Keton der  
20 Formel III, in der  $R^4$  Wasserstoff ist, über. Zur Her-  
stellung der 14-Alkoxymorphinane der allgemeinen Formel  
III, in der  $R^4$  Hydroxy bedeutet, wird zuerst in 3-Stellung  
O-benzyliert, und dann wird, wie oben angegeben, die  
Hydroxygruppe in 14-Stellung verethert. Saure Hydrolyse,  
25 analog zu oben erwähnter Hydrolyse, und anschließende  
katalytische Hydrierung ergeben das Keton der Formel III,  
in der  $R^4$  Hydroxy ist.

Das 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der allgemeinen  
30 Formel III, in der  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, kann in das  
4-Hydroxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der  
Formel IV

1

5



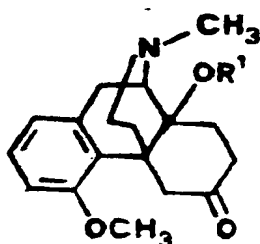
(IV)

10

überführt werden, indem die 4,5-Epoxybrücke durch Behandlung mit aktiviertem Zinkpulver und Ammoniumchlorid in rückflußkochendem Methanol oder Ethanol geöffnet wird. Die Hydroxy-Gruppe in 4-Stellung kann mit Methylierungsmitteln, wie Diazomethan in Ether, Phenyltrimethylammoniumchlorid, Dimethylsulfat oder Methylhalogenid, in Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, in das 4-Methoxy-14-alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel V

20

25



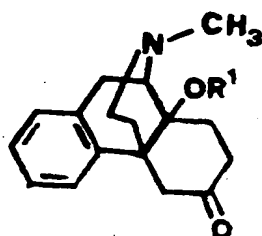
(V)

30

umgesetzt werden, oder die Hydroxy-Gruppe in 4-Stellung kann entfernt werden durch Bildung des entsprechenden 1-Phenyl-1H-tetrazolylethers, der dann in Eisessig in Gegenwart von

1 Palladium auf Kohle als Katalysator (A. Brossi et al.,  
 Helv. Chim. Acta 65, 2394 (1982)) hydrogenolytisch abge-  
 spalten wird. Dabei entsteht das 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-  
 6-on der Formel VI.

5

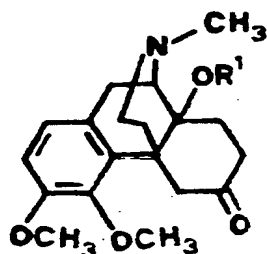


10

(VI)

15 3,4-Dimethoxy-14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-on der Formel  
 VIII,

20



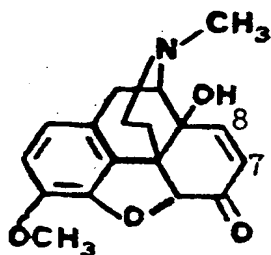
25

(VIII)

30

worin R¹ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, kann aus 7,8-Didehy-  
 dro-3-methoxy-14-hydroxy-N-methylmorphinan-6-on (14-Hydroxycodéinon)  
 der Formel VII

35



(VII)

1 durch Veretherung des Sauerstoffs in Position 14, Sättigung  
der 7,8-Doppelbindung durch Hydrieren über Palladium auf  
Kohle, Spaltung der 4,5-Epoxybrücke mit Zinkpulver und  
Ammoniumchlorid in rückflußkochendem Methanol (Analogie-  
5 verfahren zu DE-OS 3 004 170) und anschließender Methylierung  
der 4-Hydroxy-Gruppe mit Diazomethan in Ether, Phenyl-  
trimethylammoniumchlorid, Dimethylsulfat oder Methylhalogenid  
in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart  
einer Base, wie Kaliumcarbonat, gewonnen werden.

10

Die analgetische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen  
wurde mittels hot-plate-Test in Mäusen bestimmt. Die Tabel-  
le 1 gibt die wirksame Dosis, ED<sub>50</sub>, gemessen in µg/kg Kör-  
pergewicht, an, durch welche die Hälfte der Mäuse beein-  
15 flußt wird. Im Vergleich zu den Handelspräparaten Morphin  
und Oxymorphon besitzen die erfindungsgemäßen Morphinane  
eine weitaus höhere analgetische Aktivität. Sie sind bei-  
spielsweise 6 bis 400 mal aktiver als Morphin, wenn subcutan  
appliziert. Die erfindungsgemäßen Morphinane sind 4 bis 40  
20 mal aktiver als die entsprechenden 14-Hydroxy-Analoga, die  
in H. Schmidhammer et al., Helv. Chim Acta 64, 2540 (1981);  
A. Brossi et al., Helv. Chim. Acta, 65, 2394 (1982); A.  
Brossi et al., US-PS 4 390 699; H. Schmidhammer et al.,  
Medicinal Research Reviews 3, 1-19 (1983) beschrieben sind.  
25 Wenn oral appliziert, sind die erfindungsgemäßen Verbin-  
dungen bis zu 60 mal aktiver als Morphin und bis zu 10 mal  
aktiver als Oxymorphon.

30

Tabelle 1: Analgetische Aktivität der 14-Alkoxy-N-methyl-  
morphinan-6-one im Vergleich zu den Handelsprä-  
paraten Morphin und Oxymorphon.

35

1	Verbindung Nr.	subcutan	ED <sub>50</sub> [µg/kg]
			oral
5	4,14-Dimethoxy-N-methylmorphinan-6-on	0.06	1.1
	14-Methoxy-N-methylmorphinan-6-on	0.1	2.2
10	3,4,14-Trimethoxy-N-methylmorphinan-6-on	0.06	0.3
	3-Hydroxy-4,5-epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on	0.008	0.5
	Oxymorphon	0.3	3.0
	Morphin	2.9	18.9

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

#### 20 4,5-Epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on

5.0 4,5-Epoxy-14-hydroxy-N-methylmorphinan-6-on (hergestellt nach: H.Schmidhammer et al., Helv. Chim. Acta 64, 2540 (1981); A. Brossi et al., US-PS 4 390 699), 2.1 g Natriumhydrid (60 % Dispersion in Öl) und 100 ml wasserfreies Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, bis Lösung eingetreten war (ca. 20 Minuten). Die Lösung wurde auf -10°C gekühlt, 1.85 ml Dimethylsulfat während 15 Minuten zugetropft und anschließend bei -5 bis 0°C 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde auf 400 ml Eiswasser gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 30 % Ammoniak alkalisiert, mehrmals mit Essigester extrahiert (insgesamt 400 ml). Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), evaporiert und der kristalline Rückstand mit Methanol behandelt. So wurden 3.65 g 4,5-Epoxy-6,14-dimethoxy-N-methylmorphinan erhalten. Eine Lösung von 3.2 g

- 1 4,5-Epoxy-6,14-dimethoxy-N-methylmorphinan in 50 ml Methanol  
und 5 ml konzentrierter Salzsäure wurde eine Stunde lang  
unter Rückfluß erhitzt und dann evaporiert. Der Eindampf-  
rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 30 % Ammoniak alkali-  
5 siert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische  
Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, ge-  
trocknet (Natriumsulfat) und evaporiert. Der kristalline  
Eindampfrückstand wurde mit Methanol behandelt und so  
2.3 g 4,5-Epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on erhalten:  
10 Fp 172-174°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 - 6.60 (m, 3H, ArH),  
4.56 (s, 1H, C-5 H), 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.38 (s, 1H,  $\text{NCH}_3$ );  
MS (Electron Impact) m/e 299 ( $\text{M}^+$ ).

Analyse berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  : C 72.21 H 7.07 N 4.68  
15 Gefunden : C 72.43 H 6.92 N 4.80

### Beispiel 2

#### 4,14-Dimethoxy-N-methylmorphinan-6-on

- 20 12.0 g aktiviertes Zinkpulver wurden in kleinen Portionen  
zu einem rückflußkochendem Gemisch von 6.0 g 4,5-Epoxy-14-  
methoxy-N-methylmorphinan-6-on, 12.0 g Ammoniumchlorid und  
100 ml Methanol während 5 Minuten gegeben. Danach wurde  
noch 30 Minuten rückflußgekocht und gerührt, filtriert und  
25 das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit  
verdünntem Ammoniak versetzt und mit einem Gemisch aus  
Chloroform/Isopropanol (2:1) extrahiert (insgesamt 600 ml).  
Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat) und  
evaporiert. Der kristalline Eindampfrückstand wurde mit  
30 Methanol behandelt und so 5.1 g (84 %) 4-Hydroxy-14-methoxy-  
N-methylmorphinan-6-on erhalten.

1

- Ein Gemisch von 6.0 g 4-Hydroxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on, 8.0 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, 6.8 g Phenyltrimethylammoniumchlorid und 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde bei 80°C (Badetemperatur) unter einer Stickstoffatmosphäre zwei Stunden lang gerührt. Vom anorganischen Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, mit 2N Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und evaporiert. Der so erhaltene kristalline Rückstand wurde mit Methanol behandelt, worauf 4.6 g (73 %) 4,14-Dimethoxy-N-methylmorphinan-6-on isoliert werden konnten: Fp 180-183°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (dd, 1H, ArH, J = 8,8 Hz), 6.62 (d, 2H, ArH, J = 8 Hz), 3.76 (s, 3H, C-4 OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, C-14OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); MS (Electron Impact) m/e 315 (M<sup>+</sup>).
- 20 Analyse berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> x 0.5 MeOH: C 70.66 H 8.21 N 4.23  
Gefunden : C 70.55 H 8.06 N 4.24

### Beispiel 3

#### 14-Methoxy-N-methylmorphinan-6-on

- 25 Ein Gemisch von 600 mg 4-Hydroxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on, 500 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat, 377 mg 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol und 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre bei
- 30 Raumtemperatur 20 Stunden lang gerührt. Dann wurde filtriert, das Filtrat evaporiert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wurde mit Essigester kristallisiert und so 720 mg 4-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on erhalten.
- 35 Ein Gemisch von 600 mg 4-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on, 800 mg 10 % Palladium-Kohle-Katalysator und 10 ml Eisessig wurde bei Raumtemperatur 8 Tage lang hydriert. Dann



1 wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der  
Eindampfrückstand wurde mit 30 % Ammoniak alkalisiert und  
mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrock-  
net (Natriumsulfat) und evaporiert. Der kristalline Rück-  
5 stand wurde aus Methanol umkristallisiert und so 210 mg  
14-Methoxy-N-methylmorphinan-6-on erhalten: Fp 243-246°C  
(Zersetzung);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 - 6.96 (m, 4H, ArH),  
3.32 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); MS (Chemische  
Ionisation) m/e 286 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10

Analyse berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C 75.75 H 8.12 N 4.91  
Gefunden: C 75.43 H 8.43 N 5.00

#### Beispiel 4

#### 15 3,4,14-Trimethoxy-N-methylmorphinan-6-on

Ein Gemisch von 8.6 g 3-Methoxy-4-hydroxy-14-methoxy-N-  
methylmorphinan-6-on (hergestellt aus 7,8-Didehydro-3-Methoxy-4,5-epoxy-  
14-methoxy-N-methyl-morphinan-6-on nach einer Vorschrift  
20 von R. K. Razdan und A. C. Ghosh, DE-OS 3 004 170), 12.0 g  
wasserfreies Kaliumcarbonat, 13.5 g Phenyltrimethylammonium-  
chlorid und 120 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde in  
einer Stickstoffatmosphäre bei 80°C 5 Stunden lang gerührt.  
Dann wurde filtriert und das Filtrat evaporiert. Der ölige  
25 Eindampfrückstand wurde in verdünnter Essigsäure gelöst und  
der pH mit 30 % Ammoniak auf 5 eingestellt. Nach zwei Wa-  
schungen mit Cyclohexan wurde die wässrige Phase mit 2N  
Natronlauge alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert.  
Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung  
30 gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft. Der  
ölige Rückstand wurde mit Methanol zur Kristallisation ge-  
bracht und so 7.3 g (85 %) 3,4,14-Trimethoxy-N-methylmor-  
phinan-6-on erhalten: Fp 106-107°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.70  
(s, 2H, ArH), 3.88 und 3.74 (2s, 6H, C-3,4  $\text{OCH}_3$ ), 3.32  
35 (s, 3H, C-14  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); MS (Chemische Ioni-  
sation) m/e 346 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

1 Analyse berechnet für  $C_{20}H_{27}NO_4 \times 0.5 MeOH$ : C 68.11 H 8.09 N 3.88  
Gefunden : C 68.38 H 8.04 N 3.89

#### Beispiel 5

#### 5 3-Hydroxy-4,5-epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on-hydrobromid

Ein Gemisch von 1.8 g 3-Benzylloxy-4,5-epoxy-14-hydroxy-N-methylmorphinan-6-on (hergestellt aus Oxymorphon analog einer Vorschrift von I. Seki, Yakugaku Zasshi 84, 615 (1964)),  
10 610 mg Natriumhydrid (60 % Dispersion in Öl) und 10 ml wasserfreies Dimethylformamid wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 30 Minuten). Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, 0.95 ml Dimethylsulfat zugefügt, zuerst 30 Minuten  
15 bei 0°C gerührt und dann noch 30 Minuten bei Raumtemperatur. Das Gemisch wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 30 % Ammoniak alkalisiert, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser  
20 zweimal gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und evaporiert. Der kristalline Rückstand wurde mit Methanol behandelt und so 1.55 g 3-Benzylloxy-4,5-epoxy-6,14-methoxy-N-methylmorphinan isoliert. 1.2 g 3-Benzylloxy-4,5-epoxy-6,14-methoxy-N-methylmorphinan wurden in 20 ml Methanol und 2 ml konzen-  
25 trierte Salzsäure gelöst und 1.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit 30 % Ammoniak alkalisiert, mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wurde in wenig Metha-  
30 nol gelöst, 48 % Bromwasserstoffsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt und die Lösung mit Ether bis zur ersten Trübung versetzt. Es kristallisierten 950 mg 3-Benzylloxy-4,5-epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on-hydrobromid aus. Ein Gemisch von 500 mg 3-Benzylloxy-4,5-epoxy-14-methoxy-  
35 N-methylmorphinan-6-on-hydrobromid, 150 mg 10 % Palladium-Kohle-Katalysator und 40 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur und 45 psi 16 Stunden lang hydriert. Dann wurde vom

- 1 Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der kristalline Eindampfrückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und so 370 mg 3-Hydroxy-4,5-epoxy-14-methoxy-N-methylmorphinan-6-on-hydrobromid erhalten. Fp > 300°C
- 5 (Zersetzung);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  9.33 und 9.00 (2s, breit, OH,  $^+\text{NH}$ ), 6.58 (s, 2H, ArH), 4.88 (s, 1H, C-5H), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.90 (d, 1H,  $^+\text{NCH}_3$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ ); MS (Chemische Ionisation) m/e 316 ( $\text{M}^+ + 1$ ).
- 10 Analyse berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HBr}$ : C 54.56 H 5.60 N 3.53 Br 20.16  
Gefunden : C 54.31 H 5.60 N 3.54 Br 20.13

15

20

25

30

35